

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成27年2月19日(2015.2.19)

【公開番号】特開2012-207013(P2012-207013A)

【公開日】平成24年10月25日(2012.10.25)

【年通号数】公開・登録公報2012-044

【出願番号】特願2012-37886(P2012-37886)

【国際特許分類】

A 01 N	25/26	(2006.01)
A 01 P	3/00	(2006.01)
A 01 P	7/04	(2006.01)
A 01 N	55/00	(2006.01)
A 01 N	53/08	(2006.01)
A 01 N	47/38	(2006.01)
A 01 N	47/12	(2006.01)
A 01 N	43/80	(2006.01)
A 01 N	43/653	(2006.01)
A 01 N	25/10	(2006.01)
B 01 J	13/14	(2006.01)

【F I】

A 01 N	25/26	
A 01 P	3/00	
A 01 P	7/04	
A 01 N	55/00	D
A 01 N	53/00	5 0 8 C
A 01 N	47/38	B
A 01 N	47/12	Z
A 01 N	43/80	1 0 2
A 01 N	43/653	G
A 01 N	25/10	
B 01 J	13/02	B

【手続補正書】

【提出日】平成26年12月17日(2014.12.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗生素活性化合物を含有するコアと、
前記コアを被覆するシェルと
を備える徐放性粒子であり、

前記抗生素活性化合物と重合性ビニルモノマーとを含有する第1成分を懸濁重合することによって、前記抗生素活性化合物および前記重合性ビニルモノマーの重合体を含有する前記コアを形成する第1工程、および、

シェル形成成分を含有する第2成分を界面重合して、前記シェルを形成する第2工程を備える製造方法により得られ、

前記第2工程では、界面重合を、前記第1工程の懸濁重合を開始する時と、同時に開始するか、あるいは、前記第1工程の懸濁重合を開始する時より後^に開始し、

前記抗生物活性化合物は、Hansenで定義され、van Krevelen and Hoflyzer法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項_{p. compound}が2~8[$(J/cm^3)^{1/2}$]、前記溶解度パラメータの水素結合力項_{h. compound}が5.5~9.5[$(J/cm^3)^{1/2}$]であり、

前記重合体は、前記溶解度パラメータの双極子間力項_{p. polymer}が5~7[$(J/cm^3)^{1/2}$]であり、前記溶解度パラメータの水素結合力項_{h. polymer}が8~10[$(J/cm^3)^{1/2}$]であることを特徴とする、徐放性粒子。

【請求項2】

抗生物活性化合物と重合性ビニルモノマーとを含有する第1成分を懸濁重合することによって、前記抗生物活性化合物および前記重合性ビニルモノマーの重合体を含有するコアを形成する第1工程、および、

シェル形成成分を含有する第2成分を界面重合して、前記コアを被覆するシェルを形成する第2工程

を備え、

前記第2工程では、界面重合を、前記第1工程の懸濁重合を開始する時と、同時に開始するか、あるいは、前記第1工程の懸濁重合を開始する時より後^に開始することを特徴とする、徐放性粒子の製造方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

ピレスロイド系化合物としては、例えば、シロバナムシヨケギクより得られるピレトリン、シネリン、ジャスモリンなどが挙げられ、例えば、これらから誘導されるアレスリン、ビフェントリン、アクリナトリン、アルファシペルメトリン、トラロメトリン、シフルトリン((RS)-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル-(1RS,3RS)-(1RS,3RS)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート)、シフェノトリン、プラレトリン、エトフェンプロックス、シラフルオフェン、フェンバレレートなども挙げられる。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

【表1】

表1

抗生素活性化合物	双極子間力項 $\delta_{p,compound}$ [J/cm ³) ^{1/2}]	水素結合力項 $\delta_{h,compound}$ [J/cm ³) ^{1/2}]
IPBC	3.23	7.83
OIT	5.47	5.87
シフルトリン	3.46	6.09
プロピコナゾール	6.55	9.44
プロクロラズ	7.07	8.31
フルシラゾール	5.95	6.85

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0242

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0242】

具体的には、ジエチレントリアミン1.8gをイオン交換水25gに希釈したジエチレントリアミン水溶液を懸濁液に添加し、懸濁液を75℃に昇温し、続いて75℃に維持した。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0206

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0206】

各実施例および各比較例で用いる略号の詳細を次に記載する。

IPBC：商品名「ファンギトロール400」、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバメート、分子量281、融点：60℃、水への溶解度：150ppm、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}：3.23[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}：7.83[(J/cm³)^{1/2}]、インターナショナル・スペシャリティ・プロダクツ社製

OIT：商品名「ケーソン893T」（「ケーソン」は登録商標）、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン、分子量213、融点：20℃未満、水への溶解度：300ppm、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}：5.47[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}：5.87[(J/cm³)^{1/2}]、ローム・アンド・ハース社製

プロピコナゾール：1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-n-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール、分子量342、融点：20℃未満、水への溶解度：110ppm、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}：6.55[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}：9.44[(J/cm³)^{1/2}]、八幸通商社製

フルシラゾール：ビス(4-フルオロフェニル)メチル(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチルシラン)、分子量315、融点：54℃、水への溶解度：45ppm、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}：5.95[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}：6.85[(J/cm³)^{1/2}]、八幸通商社製

J / cm^3)^{1/2}]、エアブラウン社製

プロクロラズ：N-プロピル-N-[2-(2,4,6-トリクロロ-フェノキシ)エチル]イミダゾール-1-カルボキサミド、分子量375、融点45~52、水への溶解度: 55 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}: 7.07 [(J / cm^3) ^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}: 8.31 [(J / cm^3) ^{1/2}]、丸善薬品社製

シフルトリン：商品名「プリベントールHS12」（「プリベントール」は登録商標）、(RS)-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル- (1RS,3RS)- (1RS,3RS)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート、分子量434、水への溶解度: 1~2 ppb、異性体I(融点57)と異性体II(融点74)と異性体III(融点66)と異性体IV(融点102)との混合物、溶解度パラメータの双極子間力項_{p, compound}: 3.46 [(J / cm^3) ^{1/2}]、溶解度パラメータの水素結合力項_{h, compound}: 6.09 [(J / cm^3) ^{1/2}]、ランクセス社製

メタクリル酸メチル：商品名「アクリエステルM」（「アクリエステル」は登録商標）、水への溶解度: 1.6質量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項_{p, monomer unit}: 6.69 [(J / cm^3) ^{1/2}]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項_{h, monomer unit}: 9.78 [(J / cm^3) ^{1/2}]、三菱レイヨン社製

メタクリル酸：水への溶解度: 8.9質量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項_{p, monomer unit}: 7.13 [(J / cm^3) ^{1/2}]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項_{h, monomer unit}: 13.03 [(J / cm^3) ^{1/2}]、三菱レイヨン製

エチレングリコールジメタクリレート：商品名「ライトエステルEG」、水への溶解度: 5.37 ppm、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項_{p, monomer unit}: 5.37 [(J / cm^3) ^{1/2}]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項_{h, monomer unit}: 10.42 [(J / cm^3) ^{1/2}]、共栄社化学社製

T-1890：商品名「VESTANAT T 1890/100」（「VESTANAT」は登録商標）、イソホロンジイソシアネート(IPDI)の三量体、第1シェル形成成分、融点110~120、水への溶解度: 20 ppm、エボニック・インダストリーズ社製

ジラウロイルパーオキシド：商品名「パーゴイルL」（「パーゴイル」は登録商標）、10時間半減温度_{T_{1/2}}: 61.6、日油社製

ジラウリン酸ジブチル錫：化学用試薬、重付加触媒、和光純薬工業社製

PVA-217：商品名「クラレポバール217」、部分鹼化ポリビニルアルコール、クラレ社製

「TCP-10U」：商品名、第三磷酸カルシウム(3[Ca₃(PO₄)₂]_·Ca(OH)₂)の10%水懸濁液、松尾薬品産業社製

DBN：商品名「ネオペレックスNo.6パウダー」（「ネオペレックス」は登録商標）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、花王社製

ペレックスSS-L：商品名（「ペレックス」は登録商標）、ドデシルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、花王社製

ジエチレントリアミン：和光一級試薬、第2シェル形成成分、和光純薬工業社製

実施例 1

(IPBC含有徐放性粒子を含む懸濁剤の製剤化)

(懸濁重合の開始後、界面重合を開始)

200mLのビーカー(1)に、IPBC 40g、メタクリル酸メチル35g、エチレングリコールジメタクリレート15g、T-1890 10gおよびジラウロイルパーオキシド300mgを仕込み、室温で攪拌することにより、均一な疎水性溶液を調製した。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0265

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0265】

具体的には、大気雰囲気下で、懸濁液を、50℃に昇温して、T-1890のイソシアネート基と水との脱炭酸ウレア化反応（鎖伸長反応）により、二酸化炭素の気泡の発生が観察され、界面重合が開始した。なお、50℃では、上記の処方の懸濁重合は、4時間以内に実質的に開始しないことを確認した。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0299

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0299】

【表4】

表4

実施例・比較例			実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	比較例 1		
疎水性溶液	第1成分	活性化合物活性	分子量	融点(°C)					
			IPBC	281	60	-	-		
			OIT	213	<20	-	-		
			プロピコナゾール	342	<20	25	-		
			フルシラゾール	315	54	-	-		
			プロクロラス [®]	375	45~52	-	-		
			シフルトリン	434	57,74,66 ^{*1}	-	-		
			抗生物活性化合物の重合性ビニルモノマーに対する割合		0.42	0.42	0.42		
			溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,compound}$	6.55	5.95	7.07		
				水素結合力項 $\delta_{h,compound}$	9.44	6.85	8.31		
	重合性ビニルモノマー	相溶性モノマー	メタクリル酸メチル		50	50	50		
			メタクリル酸		-	-	-		
第2成分	重付加触媒	重合体	架橋性モノマー	エチレングリコールジメタクリレート	10	10	10		
			ポリイソシアネート成分 ^{*2}	T1890	15	15	15		
			開始剤	ジラウロイルパーオキド [®]	0.3	0.3	0.3		
			ポリイソシアネート成分の重合性ビニルモノマーに対する割合		0.25	0.25	0.25		
			重付加触媒	ジラウリン酸ジブチル錫	-	-	-		
第2成分	活性水素基含有化合物 ^{*3}	分散剤	溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,polymer}$	5.88	5.88	5.88		
				水素結合力項 $\delta_{h,polymer}$	9.44	9.44	9.44		
			イオン交換水		82.7	82.7	82.7		
			PVA-217(10%)		40	40	40		
			TCP-10U		-	-	-		
第2成分	界面活性剤	界面活性剤	DBN(5%)		0.2	0.2	0.2		
			ペレクスS- <u>L</u> (5%)		-	-	-		
			活性水素基含有化合物 ^{*3}	ジエチレントリアミン	1.8	1.8	1.8		
			希釈水(イオン交換水)		25	25	25		
			$\Delta \delta_p$ (= $\delta_{p,polymer}$ - $\delta_{p,compound}$) [J/cm ³) ^{1/2}]		-0.67	-0.07	-1.19		
第1工程(重合時間)	第2工程(重合時間)	徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]	$\Delta \delta_h$ (= $\delta_{h,polymer}$ - $\delta_{h,compound}$) [J/cm ³) ^{1/2}]		0	2.59	1.13		
			懸濁重合(3Hr)		懸濁重合(3Hr)	懸濁重合(3Hr)	懸濁重合(3Hr)		
			界面重合(4Hr)		界面重合(4Hr)	界面重合(4Hr)	懸濁重合(4Hr)		
			42.4		42.4	42.4	26.5		
			10.0		10.0	10.0	10.0		
徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]			4000		4000	4000	3000		
抗生物活性化合物の濃度(重量%) [vs懸濁液]			18		18	17	15		
懸濁時のホモキサー攪拌条件			回転数(rpm)						
徐放性粒子のメジアン径(μm)									

* 1:異性体IV(融点102°C)を含む。

* 2:第1シェル形成成分

* 3:第2シェル形成成分

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0301

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0301】

【表6】

表6

比較例			比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10	比較例 11	
疎水性溶液	抗生物活性化合物活性	分子量	融点(°C)					
		IPBC	281	60	—	—	—	
		OIT	213	<20	25	—	—	
		プロピコナゾール	342	<20	—	25	—	
		フルシラゾール	315	54	—	—	25	
		プロクロラス [®]	375	45~52	—	—	25	
		シフルトリン	434	57,74,66 ^{*1}	—	—	25	
		抗生物活性化合物の重合性ビニルモノマーに対する割合		0.48	0.48	0.48	0.48	
		溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,compound}$		5.47	6.55	5.95	
		水素結合力項 $\delta_{h,compound}$		5.87	9.44	6.85	8.31	
第2成分	重合性ビニルモノマー	相溶性モノマー	メタクリル酸メチル	45	52.5	52.5	52.5	
		メタクリル酸	7.5	—	—	—	—	
	架橋性モノマー	イチレングリコールジメタクリレート	22.5	22.5	22.5	22.5	22.5	
	ポリイソシアネート成分 ^{*2}	T1890	—	—	—	—	—	
開始剤		ジラウロイルハーオキド [®]	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
ポリイソシアネート成分の重合性ビニルモノマーに対する割合			0	0	0	0	0	
重付加触媒		ジテウリン酸	—	—	—	—	—	
重合体	溶解度パラメータ δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	双極子間力項 $\delta_{p,polymer}$	5.91	5.80	5.80	5.80	5.80	
		水素結合力項 $\delta_{h,polymer}$	9.98	9.60	9.60	9.60	9.60	
イオン交換水			109.5	109.5	109.5	109.5	109.5	
分散剤		PVA-217(10%)	40	40	40	40	40	
界面活性剤		TCP-10U	—	—	—	—	—	
第2成分	DBN(5%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
	ペレックスSS-L(5%)	—	—	—	—	—	—	
活性水素基含有化合物 ^{*3}		ジエチレントリアミン	—	—	—	—	—	
希釈水(イオン交換水)		—	—	—	—	—	—	
$\Delta \delta_p$	(= $\delta_{p,polymer} - \delta_{p,compound}$) [J/cm ³) ^{1/2}]	0.44	-0.75	-0.15	-1.27	2.34		
$\Delta \delta_h$	(= $\delta_{h,polymer} - \delta_{h,compound}$) [J/cm ³) ^{1/2}]	4.11	0.16	2.75	1.29	3.51		
第1工程(重合時間)			懸濁 重合 (6Hr)	懸濁 重合 (6Hr)	懸濁 重合 (6Hr)	懸濁 重合 (6Hr)	懸濁 重合 (6Hr)	
第2工程(重合時間)			—	—	—	—	—	
徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]		41.7	41.7	41.7	41.7	41.7		
抗生物活性化合物の濃度(重量%) [vs懸濁液]		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0		
懸濁時のホモキサー攪拌条件		3000	3000	3000	3000	3000		
徐放性粒子のメジアン径(μm)		12	16	16	15	19		

* 1: 異性体IV(融点102°C)を含む。

* 2: 第1シェル形成成分

* 3: 第2シェル形成成分